

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許 条約に基づいて公開された国出願



(51) 国際特許分類6 A61K 47/14	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO98/46269</b>  (43) 国際公開日 1998年10月22日(22.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01679  (22) 国際出願日 1998年4月13日(13.04.98)  (30) 優先権データ 特願平9/95618 1997年4月14日(14.04.97) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東京田辺製薬株式会社 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED)[JP/JP] 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 矢崎 高(YAZAKI, Takashi)[JP/JP] 橋本晃雄(HASHIMOTO, Mitsuo)[JP/JP] 中西世紀(NAKANISHI, Seiki)[JP/JP] 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 東京田辺製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 松山直行(MATSUYAMA, Naoyuki) 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 東京田辺製薬株式会社内 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: PERMUCOUS PREPARATION  (54) 発明の名称 経粘膜投与製剤		
(57) Abstract A permucous composition characterized by comprising Antago-3 or a physiologically acceptable salt thereof and a sucrose/fatty acid ester. The composition can serve as a pharmaceutical preparation which has the high permucous absorbability of physiologically active peptide Antago-3 and is unstimulative and stable for long.		

공개특허특2001-0006361

(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. 6  
 A61K 47/14

(11) 공개번호 특2001-0006361  
 (43) 공개일자 2001년01월26일

(21) 출원번호	10-1999-7009447		
(22) 출원일자	1999년10월14일		
번역문제출원일자	1999년10월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP 98/01679	(87) 국제공개번호	WO 98/46269
(86) 국제출원출원일자	1998년04월13일	(87) 국제공개일자	1998년10월22일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,		
EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,			
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 톤셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,			
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디보와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 나제르, 세네갈, 차드, 토고,			
국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 톤셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 인도네시아, 짐바브웨, 시에라리온, 유고슬라비아,			

(30) 우선권주장	97-95618 1997년04월14일 일본(JP)
(71) 출원인	미쯔비시 도쿄 세이야꾸 가부시끼가이사 일본 103-8405 도쿄도 츠오구 니혼바시혼쵸 2조메 2방 6고
(72) 발명자	야자끼,다까시 일본103-8405도쿄도舛오구니혼바시혼쵸2조메2방6고도쿄다나베세이야꾸가부시끼가이사 내 하시모또,미쓰오 일본103-8405도쿄도舛오구니혼바시혼쵸2조메2방6고도쿄다나베세이야꾸가부시끼가이사 내 나까니시,세이끼 일본103-8405도쿄도舛오구니혼바시혼쵸2조메2방6고도쿄다나베세이야꾸가부시끼가이사 내
(74) 대리인	주성민 위혜숙

심사청구 : 없음

(54) 경점막 투여 제제

**요약**

안타고-3(Antago-3) 또는 생리학적으로 허용되는 염 및 자당 지방산 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 경점막 투여 조성을 이 개시되어 있다.

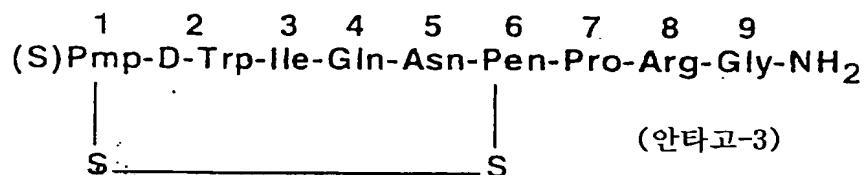
본 발명의 경점막 투여 조성을에 의하면, 생리 활성 펩티드 안타고-3의 높은 경점막 흡수성을 갖고, 자극성이 없으며, 장기간 안정한 제제를 제공할 수 있다.

**색인어**

안타고-3, 옥시토신 유사체, 자당 지방산 에스테르, 경점막 투여 조성물, 염화벤잘코늄

**명세서****기술분야**

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물(이하 "안타고-3(Antago-3)"이라 한다.) 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성을에 관한 것이며, 상세하게는 안타고-3 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 경점막 투여 제제에 관한 것이다.

**[화학식 1]**

식 중,

Pmp:  $\beta,\beta$ - (3-티아펜 타메틸렌)- $\beta$ -머캅토프로피온산

D-Trp: D-트립토판

Pen: L-페니실아민

Ile: L-이소로이신 Gln: L-글루타민

Asn: L-아스파라긴 Pro: L-프롤린

Arg: L-아르기닌

**배경기술**

안타고-3은 분자량 1172.47의 합성 펩티드이며, 강력하며 또한 특이적인 옥시토신 길항 작용을 갖는 옥시토신 유사체(WO 94/25485-A)이다.

생리 활성 펩티드는 경구 또는 경점막 투여로는 효소 분해가 되기 쉽다는 점, 경피 투여로는 막 투과성이 낮기 때문에 거의 흡수되지 않는다는 점에서 주사제로 투여되는 것이 일반적이다.

생리 활성 펩티드를 경점막 투여함에 있어서는 효소 저해제 또는 보호 물질을 첨가하여 효소로부터 약물을 보호하는 방법, 흡수 개선제를 첨가하여 약물의 분해 전에 흡수시키는 방법 등에 의해, 약효를 발현시킬 필요가 있다.

생리 활성 펩티드의 경점막 투여 제제로서는 시클로덱스트린을 함유하는 제제(일본 특허 공고 제90-19092호 공보), 담즙산을 함유하는 제제(일본 특허 공고 제94-25068호 공보, 동 특허 공개 제88-2932호 공보, 동 특허 공개 제93-194260호 공보), 계면 활성제를 함유하는 제제(일본 특허 공개 제84-130820호 공보, 동 제87-185030호 공보), 흡수 촉진제를 함유하는 제제(일본 특허 공개 제86-267528호 공보, 동 제88-196524호 공보), 자당 지방산 에스테르를 함유하는 제제(일본 특허 공개 제88-39822호 공보, 동 제90-214호 공보, 동 제90-101020호 공보), 사카라이드를 함유하는 제제(일본 특허 공표 제91-502920호 공보), 에틸렌디아민아세트산 염을 함유하는 제제(일본 특허 공개 제90-306921호 공보) 등이 알려져 있지만, 안타고-3 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 경점막 투여 제제에 대해서는 알려져 있지 않다.

## &lt;발명의 개시&gt;

래트에게 안타고-3 아세트산 염(이하, 간단히 "안타고-3"이라 한다.) 수용액( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ )을 정맥내 투여했을 때, 투여 30분 후의 자궁 운동의 반응률은 30 %, 1시간 후의 반응률은 5 %이었다.

한편, 안타고-3 수용액의 경비 투여로는 투여량  $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이어도 정맥내 투여시와 동등한 약효를 발현시킬 수 없었다.

흡수 개선제로서 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌에테르, 레시틴, 카프릴산나트륨, 카프로산 나트륨, 아프로티닌 또는 바시트라신, 에틸렌디아민사아세트산 나트륨, 데옥시콜산 나트륨,  $\beta$ -시클로덱스트린, 살리실산 나트륨 또는 글리틸리틴산 디나트륨을 안타고-3 수용액에 첨가한 경우, 데옥시콜산 나트륨 이외의 것은 정맥내 투여시의 약효를 발현시킬 수 없었다. 또한, 데옥시콜산 나트륨은 비강 점막 자극성을 갖는다는 것이 분명해졌다.

폴리솔베이트 80, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 타울린 또는 N,N-디메틸아세트아미드(이하, "DMA"라고 한다.)를 안타고-3 수용액에 첨가한 경우에 대해서 안타고-3의 혈중 농도, 혈중 농도 곡선화 면적(이하, "AUC"라고 한다.)으로부터 흡수 개선률을 평가하였는데 어느 화합물도 흡수 개선 효과를 나타내지 않았다.

또한, 흡수 개선제를 첨가한 안타고-3을 액제로서 경점막 투여하기에는 첨가제 존재에 의한 백탁·침전 등의 불균일화가 없는 것 및 투여 부위에 대한 자극이 적은 것이 필요하다.

본 발명자들은 안타고-3을 유효 성분으로 포함하는 경점막 투여 제제에 대해서 예의 연구를 행한 결과, 안타고-3 및 자당 지방산 에스테르를 포함하는 조성물(이하, "본 발명의 조성물"이라 한다.)을 투여하였을 때, 안타고-3이 비점막 및 직장 점막에서 매우 효율적으로 흡수되어 약효를 발현시킬 수 있다는 것을 발견하였다.

그러나, 본 발명의 조성물을 포함하는 수성 제제는 자당 지방산 에스테르의 백탁 또는 침전에 의해 맑은 상태를 유지하기가 곤란하였다.

본 발명자들은 맑은 상태를 유지하는 안타고-3 함유 수성 제제에 대해서 예의 연구를 한 결과, 놀랍게도 방부제인 염화벤잘코늄(이하 "BZCL"이라 한다.)이 자당 지방산 에스테르의 백탁 및 침전 방지 효과를 갖는다는 것, 또한 점막 자극이 거의 없기 때문에 생체에 대한 안전성이 매우 높다는 것을 발견하고 본 발명을 완성시켰다.

본 발명에 의해 제공되는 경점막 투여 조성물은 안타고-3 1 중량부에 대하여 자당 지방산 에스테르를 0.25 내지 50 중량부의 비율로 배합한 것이다. 자당 지방산 에스테르의 지방산으로서는 스테아르산, 팔미트산, 미리스트산, 라우르산을 들 수 있으며, 이들 지방산의 에스테르, 디에스테르, 트리에스테르 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

제형으로서는 용액 제제 등의 액제 및 분말 제제를 들 수 있다.

용액 제제인 수성 제제에 첨가할 수 있는 방부제로서는 BZCL을 사용할 수 있으며, 자당 지방산 에스테르 1 중량부에 대하여 BZCL 0.03 내지 0.5 중량부, 바람직하게는 0.04 내지 0.16 중량부의 비율로 배합한다. 등장화제로서는 글리세린, 프로필렌글리콜 등의 폴리올류, 만니톨 등의 당류 및 니코틴산 아미드류, 점조제로서는 히드록시프로필셀룰로오즈(이하, "HPC"라고 한다.), 폴리비닐파리돈(이하, "PVP"라고 한다.), 카르복시메틸셀룰로오즈 나트륨(이하, "CMC-Na"라고 한다.) 및 폴리비닐알코올(이하, "PVA"라고 한다.) 등을 들 수 있다.

분말형 제제의 경우, 본 발명의 조성물과, 젖당, 자당, 만니톨, 소르비톨, 결정성 셀룰로오즈, 전분 또는 저치환도 HPC와의 혼합물을 공기력에 의해 분무하는 방법 또는 적당한 휘발성 담체에 의해 분무하는 방법 등으로 투여할 수 있다.

또한, 본 발명의 조성물에 방부제, 점조제, 계면 활성제 등을 첨가한 후, 용기에 충전하여 직장 또는 질 투여 제제로서 사용할 수도 있다. 방부제로서는 파라옥시벤조산 에스테르류, BZCL, 클로로부탄올, 데히드로아세트산 나트륨을, 점조제로서는 HPC, PVP, CMC-Na, PVA, 카르복시비닐폴리머 등을, 계면 활성제로서는 수소 침가 경화 피마자유, 맥크로골 등을 들 수 있다.

## &lt;발명을 실시하기 위한 형태&gt;

이하에 본 발명을 제조예로서 나타낸다. 단, 이들은 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

## &lt;비교예 1&gt;

안타고-3( $10.0 \text{ mg}$ )을 증류수  $100 \text{ mL}$ 에 용해하여 0.01 % 안타고-3 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;비교예 2 내지 4&gt;

비교예 1에 준하여, 0.4 % 안타고-3(비교예 2), 0.2 % 안타고-3(비교예 3) 및 0.04 % 안타고-3 수성 제제(비교예 4)를 제조하였다.

,

## &lt;비교예 5&gt;

0.16 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 1.0 % 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌에테르 수용액 1 mL를 잘 혼합하여 0.5 % 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌에테르 함유 0.08 % 안타고-3 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;비교예 6 내지 20&gt;

비교예 5에 준하여, 0.5 % 레시틴(비교예 6), 0.5 % 카프릴산 나트륨(비교예 7), 0.5 % 카프르산 나트륨(비교예 8), 0.1 % 아프로티닌(비교예 9), 0.1 % 바시트라신(비교예 10), 1.0 % 에틸렌디아민사아세트산 나트륨(비교예 11) 및 1.0 % 데옥시콜산 나트륨 함유 0.08 % 안타고-3 수성 제제(비교예 12), 0.5 % 데옥시콜산 나트륨 함유 0.04 % 안타고-3 수성 제제(비교예 13) 및 0.5 % β-시클로덱스트린(비교예 14), 0.1 % 살리실산 나트륨(비교예 15), 1.0 % 글리틸리틴산 디나트륨(비교예 16), 0.5 % 폴리솔베이트 80(비교예 17), 0.5 % 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트(비교예 18), 1.0 % 타우린(비교예 19) 및 3.0 % DMA 함유 0.08 % 안타고-3 수성 제제(비교예 20)를 제조하였다.

## &lt;비교예 21&gt;

1.0 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르)용액 1 mL를 잘 혼합한 후, 동결 건조하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/1)의 경점막 투여 조성물을 얻었다. 여기에 5.0 % 글리세린 수용액 1 mL 및 1.0 % 벤질알코올 수용액 1 mL를 첨가하고 용해하여, 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;비교예 22&gt;

비교예 21의 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/1) 동결 건조 경점막 투여 조성물을 5.0 % 글리세린 수용액 1 mL, 0.2 % 메틸파라벤 수용액 0.2 mL 및 0.4 % 프로필파라벤 수용액 0.2 mL에 종류수를 첨가하여 2 mL로 만든 수용액에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;비교예 23&gt;

5.0 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 1 mL에 종류수를 첨가하여 10 mL로 만들어, 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/0.2)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;비교예 24&gt;

0.8 % 안타고-3 수용액 1 mL, 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르)수용액 5 mL, 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL 및 0.4 % BZCL 수용액 0.25 mL의 혼합액에 종류수 첨가에 의해 10 mL로 하여, 안타고-3/자당 지방산 에스테르 (1/6.25)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;실시예 1&gt;

0.16 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르)수용액 1 mL를 잘 혼합한 후, 동결 건조하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성을 얻었다.

이것을 종류수 2 mL에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;실시예 2&gt;

0.08 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 1.0 % 자당 지방산 에스테르(팔미트산 에스테르) 수용액 1 mL를 잘 혼합한 후, 동결 건조하여 얻어진 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/12.5)의 경점막 투여 조성물을 종류수 2 mL에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;실시예 3&gt;

0.04 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르와 팔미트산 에스테르의 중량비 1:1) 수용액 1 mL를 잘 혼합한 후, 동결 건조하여 얻어진 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/25)의 경점막 투여 조성물을 종류수 2 mL에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

## &lt;실시예 4&gt;

0.04 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 0.2 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 1 mL를 잘 혼합한 후, 동결 건조하여

얻어진 안타고-3/자당 지방산에스테르(1/5)의 경점막 투여 조성물을 증류수 2 mL에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 5>

0.02 % 안타고-3 수용액 1 mL 및 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 1 mL를 잘 혼합한 후, 동결 건조하여 얻어진 안타고-3/자당 지방산에스테르(1/50)의 경점막 투여 조성물을 증류수 2 mL에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 6>

실시예 1의 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르)를 자당 지방산 에스테르(자당 라우르산 에스테르)와 대체한 것 이외는 동일하게 처리하여 얻어진 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성물을 증류수 2 mL에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 7>

실시예 1의 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성물을 5.0 % 니코틴산 아미드 용액 1 mL 및 0.2 % BZCL 용액 0.2 mL의 혼합액에 증류수를 첨가하여 2 mL로 만든 수용액에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 8>

실시예 1의 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성물을 10.0 % 소르비트 수용액 1 mL 및 0.2 % BZCL 용액 0.2 mL의 혼합액에 증류수를 첨가하여 2 mL로 한 수용액에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 9>

실시예 1의 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성물을 5.0 % 글리세린 수용액 1 mL 및 0.2 % BZCL 용액 0.2 mL의 혼합액에 증류수를 첨가하여 2 mL로 한 수용액에 용해하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 10>

0.8 % 안타고-3 수용액 1 mL, 5 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 1 mL, 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL, 0.1 % 메틸파라벤 -0.2 % 프로필파라벤 혼합 수용액 1 mL, 10 % HPC 수용액 3 mL 및 0.2 % BZCL 수용액 1 mL에 증류수 첨가에 의해 10 mL로 하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르 (1/6.25)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 11>

0.8 % 안타고-3 수용액 1 mL, 5 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 1 mL, 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL, 5 % 벤질 알코올 수용액 1 mL, 10 % HPC 수용액 3 mL 및 0.2 % BZCL 수용액 1 mL에 증류수 첨가에 의해 10 mL로 하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 12>

안타고-3(16.0 mg)에 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 용액 10 mL, 겔 기제로서 2 % 하이비스 와코 105(상표: 와코 준야꾸사 제품) 9.2 g 및 1 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.8 g)을 첨가한 후, 증류수로 전량을 20 g으로 하고 잘 혼화하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성을 겔 제제를 제조하였다.

<실시예 13>

5.0 % 안타고-3 수용액 1 mL, 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 5 mL, 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL 및 0.4 % BZCL 수용액 2 mL에 증류수 첨가에 의해 10 mL로 하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/1)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 14>

0.8 % 안타고-3 수용액 1 mL, 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 5 mL, 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL 및 0.4 % BZCL 수용액 2 mL에 증류수 첨가에 의해 10 mL로 하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 15>

0.8 % 안타고-3 수용액 1 mL, 1.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 5 mL, 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL 및 0.4 % BZCL 수용액 1 mL에 증류수 첨가에 의해 10 mL로 하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성을

수성 제제를 제조하였다.

<실시예 16>

실시예 15의 0.4 % BZCL 수용액을 0.2 % BZCL 수용액으로 대체한 것 이외는 동일하게 조작하여 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 17>

5.0 % 안타고-3 수용액 1 mL, 2.0 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 2 mL, 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL 및 0.2 % BZCL 수용액 1 mL에 증류수 첨가에 의해 10 mL로 하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/0.8)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 18>

(원승이용 제제 1)

50 mg의 안타고-3 및 2.5 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 4 mL, 0.4 % BZCL 수용액 2 mL 및 12.5 % 글리세린 수용액 2 mL에 증류수 첨가에 의해 20 mL로 하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/2)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 19>

(원승이용 제제 2)

실시예 18에서 2.5 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 2 mL를 사용한 것 이외는 동일하게 조작하여, 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/1)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 20>

(원승이용 제제 3)

실시예 18에서 2.5 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 0.8 mL를 사용한 것 이외는 동일하게 조작하여, 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/0.4)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 21>

(원승이용 제제 4)

실시예 18에서 100 mg의 안타고-3을 사용하고, 2.5 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 2 mL를 사용한 것 이외는 동일하게 조작하여, 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/0.5)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 22>

(원승이용 제제 5)

실시예 18에서 200 mg의 안타고-3을 사용하고, 2.5 % 자당 지방산 에스테르(스테아르산 에스테르) 수용액 2 mL를 사용한 것 이외는 동일하게 조작하여, 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/0.25)의 경점막 투여 조성을 수성 제제를 제조하였다.

<실시예 23>

비교예 21에 준하여 제조한 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/1) 동결 건조 경점막 투여 조성을 10 mg과 젖당 290 mg를 잘 혼합하였다. 이 혼합물 30 mg를 경질 캡슐(4호)에 충전하여 경점막 투여 조성을 분말 제제를 제조하였다.

<실시예 24>

실시예 23의 젖당을 결정 셀룰로오스로 대체한 것 이외는 동일하게 조작하여, 경점막 투여 조성을 분말 제제를 제조하였다.

<실시예 25>

안타고-3(16.0 mg)에 1.0 % 자당 지방산 에스테르(팔미트산 에스테르) 용액 10 mL, 겔 기제로서 2 % 하이비스 와코 105(상표: 와코 준야꾸사 제품) 9.2 g 및 1 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.8 g)을 첨가한 후, 증류수로 전량을 20 g으로 하고 잘 혼화하여 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성을 겔 제제를 제조하였다.

<실시예 26>

실시예 25의 자당 지방산 에스테르(팔미트산 에스테르)를 자당 지방산 에스테르(미리스트산 에스테르)로 대체한 것 이외는 동일하

게 조작하여, 안타고-3/자당 지방산 에스테르(1/6.25)의 경점막 투여 조성을 걸 제제를 제조하였다.

#### <자궁 운동의 반응률>

##### (방법)

암컷 래트(8주생)를 실험 개시전에 에스트라디올로 발정시켰다. 우레탄 마취하에 자궁각에 카테터를 삽입하여 생리 식염수를 주입한 후, 저압 변환기에 접속하였다. 변형 측정 계기용 앰프를 사용하여 자궁 운동을 렉티그래프에 기록하였다. 대퇴 정맥에서 옥시토신( $50 \text{ mU/kg/분}$ )을 지속 주입하고 안정된 수축 파형을 관찰한 후, 피험 시료를 경비 투여( $100 \mu\text{L/kg}$ )하였다. 시료 투여 전의 옥시토신 단독의 수축 파형에 있어서 10분간의 수축 빈도와 진폭의 평균 승수를 100 %로 하였을 때의 반응률을 이용하여 안타고-3에 의한 자궁 운동의 억제 작용을 나타내었다. 자궁 운동의 반응률이 0 %에 가까울수록 안타고-3의 작용이 강하게 나타났다는 것을 의미한다.

##### (결과)

안타고-3의 정맥내 투여를 대조로, 안타고-3 수용액 및 본 발명의 조성을 수용액을 경비 투여했을 때의 자궁 운동의 반응률을 표 1.에 나타내었다.

[표 1]

시료	투여량	경비 투여에 의한 자宮 운동의 반응률				
		반응률 (%)				(정맥 주사)
		시간 (hr)	0.5	1.0	1.5	
비교예 1	10		30	5	-	-
2	400		80	25	20	20
3	200		90	70	60	50
4	40		100	100	100	100
5	80		100	100	100	100
6	80		100	100	-	100
7	80		100	100	-	100
8	80		90	50	-	40
9	80		10	100	100	100
10	80		100	100	100	100
11	80		100	100	100	100
12	80		0	0	0	10
13	40		30	20	15	10
14	80		100	100	80	40
15	80		80	80	80	80
16	80		100	90	80	75
실시예 1	80		0	0	0	0
2	40		5	0	0	0
3	20		10	5	5	5
4	20		30	10	10	10
5	10		30	15	10	5

안타고-3 수용액의 정맥내 투여로는 투여량  $10 \mu\text{g/kg}$  으로 자궁 운동을 억제하였다. 안타고-3 수용액의 경비 투여로 정맥내 투여와 동등한 약효를 얻기 위해서는 투여량  $400 \mu\text{g/kg}$  이상이 필요하였다.

자당 지방산 에스테르는 현저한 안타고-3 흡수 개선 효과를 가지고 있어 본 발명의 조성을 수용액은 정맥내 투여와 거의 동등한 활성을 나타냈다.

또한, 흡수 개선제로서 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌에테르, 레시틴, 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 아프로티닌, 바시트라신, 에틸렌디아민사아세트산 나트륨,  $\beta$ -시클로덱스트린, 살리실산 나트륨 또는 글리틸리틴산 디나트륨을 안타고-3에 첨가한 경우에는, 흡수 개선 효과를 나타내지 않아 자궁 운동을 억제할 수는 없었다. 또한, 데옥시콜산 나트륨을 첨가한 경우에는 본 발명의 조성을과 동등한 흡수 개선 효과를 나타냈다.

## &lt;혈중 농도 곡선하 면적법에 의한 흡수 개선률&gt;

## (방법)

## (1) 경비 투여

16시간 절식시킨 9주생 암컷 래트의 양쪽 비강내에 마취없이 피험 시료 100 µL/kg을 투여하고, 투여 15분, 30분, 1시간, 2시간 및 4시간 후에 경정맥에서 0.2 mL의 혈액을 채취하였다. 이것을 차광 채혈관에 냅기고 혈액량의 1/20 양의 저해제(아프로티닌(와꼬준야꾸사 제품) 100,000 KIU와 베스타틴(시그마사 제품) 4 mg을 중류수 5 mL에 사용시 용해한 액)을 채혈관의 벽면을 따라 조용히 첨가한 후, 빙수 중에 보존하고 1.5시간 이내에 원심 분리(4 °C, 1600×g, 15분간)하여 혈장을 얻고, 측정할 때까지 -80 °C로 보존하였다. 이 혈장을 중의 안타고-3을 방사면역측정(RIA)법으로 측정하였다.

## (2) 경직장 투여

핀셋으로 항문을 열은 상태로 하여 피험 시료를 주사통 또는 피펫을 사용하여 피험 시료가 용액일 경우는 100 µL/kg, 젤상의 경우는 100 µg/kg을 투입하고 피험 시료가 새지 않도록 항문을 접착제로 막았다. 경비 투여와 동일하게 채혈 및 측정을 하였다.

혈중 농도 곡선하 면적(AUC)을 사다리꼴법으로 구하고 흡수 개선률을 흡수 개선제를 첨가하지 않은 시료 비교예 2의 AUC와의 비로 나타내었다. 안타고-3을 80 µg/kg 투여한 피험 시료에 대해서는 비교예 2(400 µg/kg 투여)와 비교하기 위하여, 구한 AUC 값을 5 배하여 얻어진 값으로 평가하였다.

## (결과)

결과를 표 2 및 표 3에 나타낸다.

[표2]

시료	혈중 농도, AUC 및 흡수 개선률 (경비 투여)					AUC <sub>0→4hr</sub> (ng · hr/mL)	흡수 개선률		
	혈중 농도 (ng/mL)								
	시간(hr)								
	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0				
비교예 2	3	2	2	2	1	7	1		
17	1	0	0	0	0	-	-		
18	7	3	0	0	0	3	2		
19	1	0	0	0	0	-	-		
20	1	0	0	0	0	-	-		
실시예 1	60	30	15	5	1	46	33		
6	55	25	15	3	1	38	27		
7	65	35	17	5	1	51	36		
8	55	25	15	3	1	38	27		
9	60	35	15	3	1	44	31		
10	50	20	10	3	1	31	22		
11	55	30	15	5	1	45	32		

[표3]

시료	혈중 농도, AUC 및 흡수 개선률 (경직장 투여)					AUC <sub>0→4hr</sub> (ng · hr/mL)	흡수 개선률		
	혈중 농도 (ng/mL)								
	시간(hr)								
	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0				
비교예 2	22	15	9	5	2	27	1		
실시예 1	35	27	15	10	1	46	9		
2	42	27	13	5	1	39	7		

본 발명의 조성물의 수성 제제, 젤 제제의 흡수 개선률은 흡수 개선제를 첨가하지 않은 것과 비교하여, 경비 투여로는 22 배 내지 36 배, 경직장 투여로서는 7 배 내지 9 배이었다.

#### <용액 제제의 안정성>

##### (방법)

본 발명의 조성물로부터 제조되는 용액 제제(실시예 13 내지 17)를 투명한 마개가 부착된 유리로된 시험관에 넣어 5 °C로 보존하였다. 성상은 용액 상태를 백색 형광등하, 1,000 룩스로 육안 관찰하여 평가하였다.

##### (결과)

방부제로서 벤질 알코올(비교예 21), 메틸파라벤/프로필파라벤(비교예 22)을 첨가한 것, 방부제를 첨가하지 않은 것(비교예 23) 및 BZCL의 첨가량이 적은 것(비교예 24)은 보존 3 일후에는 자당 지방산 에스테르의 석출에 의해 백탁되어 있었다. 그러나, 자당 지방산 에스테르 1 중량부에 대하여 BZCL을 0.04 중량부 이상 첨가한 실시예 13 내지 17의 제제는 무색의 맑은 상태를 유지하고 있었다.

#### <비점막 자극성>

##### (방법)

8주생의 암컷 래트를 사용하여 1군을 5 마리로 하였다. 래트의 비강내에 1 일 1 회, 피험 시료 100 µL/kg을 7 일간 연속 투여하였다. 8 일째에 비강을 적출하여 비강구에서 비강의 심부를 향하여 3 분 할한 후 포르말린 고정하여 표본을 제작하였다. 고정 조작 10 내지 14 일후, 점막의 상태, 삼출물 및 출혈의 유무에 대하여 별리조직학적 검사를 행하였다.

비강구와 가까운 부분에서 비점막의 이상이 확인된 경우를 경도의 자극성, 이상을 확인한 부분이 보다 심부에 속함에 따라 중간 정도, 심한 정도의 자극성이 있다고 하였다. 또한, 비강구와 가까운 부분에서 비점막 상피의 변성, 박리, 삼출물 또는 출혈이 확인되는 경우, 중간 정도 이상의 자극성을 인정하는 것으로 하였다.

또한, 대조로서 생리 식염수 및 시판증인 데스모프레신 점비액(교와 핫꼬 고교 가부시끼가이샤)을 사용하였다.

##### (결과)

표 4에 결과를 나타낸다.

#### [표4]

	이상 없음	경미한 정도	중간 정도	심한 정도
생리 식염수	3	2	0	0
데스모프레신	5	0	0	0
비교예 13 21	1 4	2 1	2 0	0
실시예 1 2 4 15	5 5 5 4	0 0 0 1	0 0 0 0	0 0 0 0

비교예 13의 군에서는, 비점막의 삼출물 및 호흡 상피의 배세포 증식이 관찰되어 중간 정도의 자극성이 확인되었다.

비교예 21의 군 및 실시예 15의 군에서는 각 1 마리씩 호흡 상피의 배세포 증가가 관찰되었으나 대조인 생리 식염수의 군보다 경미한 것이었다.

실시예 1의 군, 실시예 2의 군, 실시예 4의 군 및 데스모프레신의 군에서는 자극성은 확인되지 않았다.

또한, 전체 군에서 사망 동물은 확인되지 않았고, 이상 증상도 확인되지 않았다.

#### <원숭이 흡수 시험>

체중 3 kg의 암컷 원숭이를 마취하지 않고 원숭이 의자에 고정하여 안정한 상태에서 외비공(外鼻孔)이 바로 아래를 향하도록 머리 부분을 유지 고정하였다. 이어서, 피험액을 충전한 정량 분무식 스프레이 장치(분무 용량: 50 µL/분무)를 수직·상향으로 유지하여 4 내지 5 회 공분무하여 분무 상태가 안정된 후에 선단(약 1 cm)을 우측 비강내에 삽입하여 1 회에 50 µL 분무하였다. 분무 후는 투여한 피험액이 유출되지 않도록 외비공을 전방으로 향하게 함과 동시에, 투여한 외비공을 손가락으로 막아 약 10초간을 유지하고, 이어서 좌측 비강에 대하여 동일하게 분무하였다. 또한, 동물을 투여 전일 저녁부터 절식시키고 투여후 24시간의 채혈 종료 후에 먹이를 주었다.

채혈은 제제 1, 3, 4, 5의 투여 후, 5, 15, 30분, 1, 2시간(계 5 시점)에, 제제 2의 투여후, 5, 15, 30분, 1, 2, 4, 8, 24시간(계 8 시점)에 대퇴 정맥 또는 전완요측 피정맥에서 0.3 mL 채혈하였다.

채혈한 혈액은 경비 투여와 동일하게 조작하여 혈장을 얻고, 측정할 때까지 -80 °C에서 보존하였다.

#### <혈중 농도의 측정>

혈장 0.2 mL 내지 0.05 mL, 내표준 용액(0.04 ppm 레세르핀의 70 % 메탄을 용액) 0.1 mL 및 0.1 M 인산염 완충액 (pH 7.0) 0.5 mL를 아이솔루트(Isolute) C18 카트리지(유니플렉스사 제품)에 첨가하여 혈장중의 오염균 물질을 흡착시켜, 1 % 아세트산 함유 메탄을 2 mL로 안타고-3를 용출시켰다. 용출액을 감압 종류 제거하여 잔류물에 메탄을:1.0 % 아세트산 혼액(7:3)을 0.2 mL 첨가 용해하여 시료 용액으로 하였다. 별도로 정량용 원약에 대해서도 동일하게 처리하여 표준 용액으로 하였다. 시료 용액 및 표준 용액에 대해서 액체 크로마토그래프법으로 혈중 농도를 구하였다.

{표5}

	혈중 농도				
	5분	15분	30분	1시간	2시간
실시예 18	112 ± 23	372 ± 105	346 ± 80	456 ± 52	368 ± 78
실시예 19	286 ± 111	491 ± 193	419 ± 105	313 ± 66	407 ± 107
실시예 20	74 ± 23	102 ± 105	160 ± 80	96 ± 52	130 ± 78
실시예 21	385 ± 152	1161 ± 245	2087 ± 651	2252 ± 592	2424 ± 692
실시예 22	828 ± 345	2118 ± 992	4201 ± 2039	2903 ± 1128	2851 ± 1446
(주) 평균값±S.E(n=4)					

본 발명의 조성물의 수성 제제는 원약 농도가 일정할 때, 자당 지방산 에스테르의 농도가 0.1 % (실시예 20), 0.25 % (실시예 19), 0.5 % (실시예 18)과 같이 짙어짐에 따라 평균 혈중 농도는 높아지며, 흡수 개선 효과는 자당 지방산 에스테르의 농도에 의존하였다. 실시예 19에 대해서 투여후 24시간의 혈중 농도에서 얻어지는 AUC에서 생물학적 이용률을 구하였더니 33 %이었다.

또한, 자당 지방산 에스테르의 농도가 일정할 때, 원약 농도가 0.25 % (실시예 19), 0.5 % (실시예 21), 1.0 % (실시예 22)와 같이

짙어짐에 따라 혈중 농도는 높아졌다.

#### 산업상이용가능성

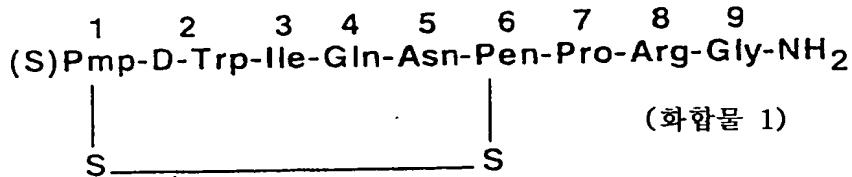
이상과 같이, 본 발명에 따른 경점막 투여 조성물은 생리 활성 펩티드인 안타고-3 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 자당 지방산 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하고, 안타고-3의 높은 경점막 흡수성을 갖고, 자극성이 없으며, 장기간 안정한 제제로서 유용하다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항1

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 자당 지방산 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 경점막 투여 조성물.

<화학식 1>



식 중,

Pmp:  $\beta,\beta$ - (3-티아펜 타메틸렌)- $\beta$ -머캅토프로피온산

D-Trp: D-트립토판

Pen: L-페니실아민

Ile: L-이소로이신 Gln: L-글루타민

Asn: L-아스파라긴 Pro: L-프롤린

Arg: L-아르기닌

##### 청구항2

제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 1 중량부에 대하여 자당 지방산 에스테르를 0.25 내지 50 중량부의 비율로 함유하는 경점막 투여 조성물.

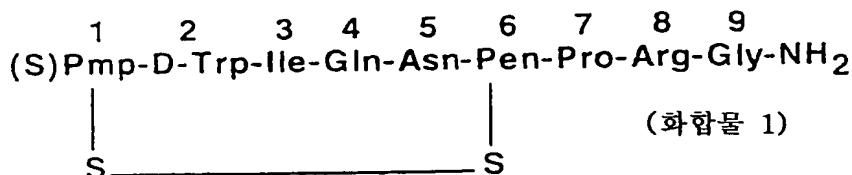
##### 청구항3

제1항 또는 제2항에 있어서, 자당 지방산 에스테르가 자당 스테아르산 에스테르, 자당 팔미트산 에스테르, 자당 미리스트산 에스테르, 자당 라우르산 에스테르 또는 이들의 2종 이상의 혼합물인 경점막 투여 조성물.

##### 청구항4

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염, 자당 지방산 에스테르 및 염화벤잘코늄을 포함하는 것을 특징으로 하는 경점막 투여 액제.

<화학식 1>



식 중,

Pmp:  $\beta,\beta$ - (3-티아펜 타메틸렌)- $\beta$ -메캅토프로피온산

D-Trp: D-트립토판

L-Pen: L-페니실아민

Lle: L-이소로이신 Gln: L-글루타민

Asn: L-아스파라긴 Pro: L-프롤린

Arg: L-아르기닌

#### 청구항5

제4항에 있어서, 화학식 1의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염에 대하여 자당 지방산 에스테르를 0.25 내지 50 중량부의 비율로 포함하는 것을 특징으로 하는 경점막 투여 액제.

#### 청구항6

자당 지방산 에스테르 1 중량부에 대하여 염화벤잘코늄을 0.03 내지 0.5 중량부의 비율로 포함하는 것을 특징으로 하는 경점막 투여 액제.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**